

Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года

С.А.Красовский¹, Е.Л.Амелина¹, Н.Ю.Каширская², А.В.Черняк¹ от имени группы российских исследователей*

¹ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32;

²ФГБНУ Медико-генетический научный центр. 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

В статье проанализированы особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 г., который включил 1968 пациентов (62% от общего расчетного числа больных муковисцидозом в стране) из 74 регионов Российской Федерации. Продемонстрировано, что муковисцидоз взрослых отличается большей встречаемостью «мягких» мутаций, значительным снижением функции легких, высокой частотой легочных и внелегочных осложнений, а также необходимостью в большем объеме многокомпонентной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, взрослые, больные муковисцидозом, регистр больных муковисцидозом, особенности взрослых, больных муковисцидозом.

✉ sa_krasovsky@mail.ru

Для цитирования: Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 53–59.

Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013

S.A.Krasovskii¹, E.L.Amelina¹, N.Yu.Kashirskaya², A.V.Cherniak¹ from the group of Russian researchers*

¹Scientific-Research Institute for Pulmonology. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaya, d. 32;

²Medical Genetics Research Center. 115478, Russian Federation, Moscow, ul. Moskvorech'e, d. 1

The article analyzes the characteristics of adult cystic fibrosis (CF), according to the National Register of 2013, which included 1968 patients (62% of the total estimated number of CF patients in the country) of the 74 regions of the Russian Federation. It demonstrated that adult CF occurrence is more "soft" mutation, a significant decrease in lung function, high frequency pulmonary and extrapulmonary complications, as well as the need for more multi-component therapy.

Key words: cystic fibrosis, adults with cystic fibrosis, cystic fibrosis case, especially adult patients with cystic fibrosis.

✉ sa_krasovsky@mail.ru

For citation: Krasovskii S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Cherniak A.V. Features of adult cystic fibrosis, according to the national register in 2013. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 53–59.

Медицинский регистр – это организованная система, использующая наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных и служащая определенной научной, клинической или организационно-методической цели. Современные медицинские регистры являются инструментом наблюдения над течением некоторых социально значимых заболеваний: частых хронических неинфекционных нозологий и некоторых редких наследственных патологий [1, 2].

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое мультиорганный генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В этиопатогенезе определяющую роль играют мутации в гене МВ, приводящие к дефекту хлорного канала, расположенного в апикальной мембране слизиобразующих клеток. Итогом является развитие системной дисфункции экзокринных желез с формированием вязкого обезвоженного секрета. Прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния у 90–95% больных. В последние десятилетия отмечаются успехи в ведении МВ: выросли выживаемость и доля взрослых пациентов, значительно увеличилось общее число больных и улучшилось их качество жизни [3].

МВ – «европейское заболевание», наиболее часто встречающееся в странах Европы, Северной Америки, в Австралии и Израиле. В настоящее время почти во всех этих странах созданы ежегодно обновляющиеся национальные регистры больных МВ [4–6].

В России попытки создания общенациональной базы данных больных МВ предпринимались еще на рубеже XX–XXI вв., однако общий регистр с единым форматом представления данных стал выходить только с 2011 г. В регистре 2011 г. представлены данные 1026 больных, в 2012 г. – 1309, в 2013 г. – 1968. Создание национального регистра больных МВ тесно связано с работой по созданию европейского регистра больных МВ. Европейский регистр – общая база данных больных МВ, которая включает большинство европейских стран и сформирована на основе общих параметров. Они включают: демографические показатели, данные по диагностике и генетике МВ, антропометрические показатели, респираторный статус, микробиологический профиль дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии, проведение трансплантации. В европейском регистре 2010 г. проанализированы 32 248 больных, включая 359 российских пациентов, проживавших тогда в Москве и Московской области [7]. Особенности МВ у пациентов старше 18 лет в нашей стране посвящены единичные работы из центров взрослых пациентов с МВ Москвы и Санкт-Петербурга, анализа на общероссийской группе больных не проводилось [8].

Целью настоящей работы явилось выявление особенностей МВ во взрослом возрасте на основе данных регистра 2013 г.

*Е.И.Кондратьева (Москва), А.Ю.Воронкова (Москва), М.В.Усачева (Москва), И.Л.Алимова (Смоленск), И.К.Ашерова (Ярославль), Г.В.Байкова (Уфа), А.В.Басиля (Тула), Е.В.Бойцова (Санкт-Петербург), В.Ю.Брисин (Краснодар), Е.А.Васильева (Самара), Т.Г.Васильева (Владивосток), С.В.Воронин (Владивосток), Т.Е.Гембицкая (Санкт-Петербург), О.И.Голубцова (Чебоксары), Ю.В.Горина (Москва), А.А.Дьячкова (Саранск), В.П.Дыбковская (Мурманск), Д.М.Иванова (Санкт-Петербург), Н.А.Ильenkova (Красноярск), Д.В.Кадырова (Казань), Ю.Э.Калинина (Тула), И.П.Каримова (Челябинск), Л.С.Козырева (Уфа), Ю.А.Кондакова (Новосибирск), Л.Е.Коновалова (Санкт-Петербург), Т.Ю.Корнеева (Омск), В.С.Леднева (Воронеж), Н.Б.Мерзлова (Пермь), В.В.Мухачева (Томск), Л.П.Назаренко (Томск), А.Ф.Неретина (Воронеж), В.С.Никонова (Москва), О.Б.Новикова (Смоленск), Е.В.Осипова (Ижевск), П.И.Павлов (Чебоксары), Ю.С.Пинегина (Новосибирск), Т.А.Протасова (Кемерово), О.Г.Пятёркина (Казань), Н.П.Ревель-Муроз (Челябинск), Н.И.Романенко (Новосибирск), М.Г.Рыбалкина (Оренбург), Т.И.Сафонова (Омск), Н.А.Сапук (Нижегород), Д.Ф.Сергиенко (Астрахань), В.Н.Серошкинов (Барнаул), Т.В.Симанова (Ижевск), О.И.Симонова (Москва), М.А.Скачкава (Оренбург), В.В.Смирнова (Рязань), И.И.Смирнова (Томск), О.И.Стародубцева (Ижевск), Е.В.Стежкина (Рязань), А.Ю.Томилова (Москва), И.Д.Успенская (Нижегород), Т.А.Филимонова (Рязань), Л.А.Шабалова (Москва), В.В.Шадрина (Пермь), А.А.Шевлякова (Омск), В.Д.Шерман (Москва), В.В.Чикунов (Красноярск), Н.И.Капранов (Москва), А.Г.Чучалин (Москва).

Организация работы регистра

С 2011 г. структура данных регистра мало изменилась. Заполнялись индивидуальные данные по пациентам, которые имели подтвержденный диагноз МВ на основании клинической картины, данных положительной потовой пробы и генетического исследования. Форма для заполнения содержала следующие данные за отчетный год: возраст, пол, состояние – жив/мертв, возраст диагноза, наличие мекониевого илеуса при рождении, результат генетического исследования на поиск мутаций МВ и потового теста. Фиксировались: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), рост и масса тела пациента, измеренные в день проведения спирографии. Было отмечено наличие хронической или интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, хронической инфекции *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, другой грамотрицательной флоры, нетуберкулезного микобактериоза. Учитывалось развитие следующих осложнений в текущем году: аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА), диабета, пневмоторакса с дренированием грудной клетки, цирроза печени, легочного кровотечения, амилоидоза, полипоза носа, остеопороза, электролитных расстройств. Также была описана терапия, которую получали пациенты: гипертонический раствор натрия хлорида, ингаляционные, пероральные и внутривенные антибиотики, бронходилататоры, дорназа альфа, азитромицин в субингибирующей схеме, урсодезоксихолевая кислота, панкреатические ферменты, жирорастворимые витамины, кислородотерапия, кинезитерапия. Отдельные графы посвящены наличию онкологического заболевания и трансплантации печени и легких.

Нутритивный статус определяли по индексу массы тела (ИМТ), который вычисляли по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²). Для оценки роста, массы тела и ИМТ у детей использовали «Программное средство для развития роста и развития детей во всем мире» Всемирной организации здравоохранения [9]. Для определения вентиляционной способности легких анализировали ОФВ₁ и ФЖЕЛ, представленные в процентах от должных значений (%долж.). У взрослых применяли должные значения Европейского общества угля и стали [10], у детей – должные значения по Polgar [11].

Регистр 2013 г.

В регистр 2013 г. включены данные 74 регионов – субъектов Российской Федерации, из них 29 субъектов РФ с функционирующими центрами МВ, которые зафиксировали данные обо всех больных МВ в своем регионе (основная группа), общее число таких больных составило 1739 человек. Также представлены области, края, республики, которые не имеют центров МВ, соответственно, показатели от них получены не по всем больным (зачастую пациенты из таких регионов наблюдаются в центрах Москвы, Санкт-Петербурга и других крупных городах РФ), сюда же относились регионы, которые представили данные частично: только по взрослым или только по детям. Таких регионов 45, число больных в них – 229. Таким образом, общее число пациентов в регистре составило 1968 человек (1935 живых и 33 умерших).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) – интерквартильный размах. Данная описательная статистика применялась для отражения показателей пациентов основной группы с полнотой представления данных (29 регионов – 1739 человек).

При сравнении средних значений или медиан применялись t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 . Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$. Данный анализ применялся при сравнении детей и взрослых на общей группе пациентов (1968 пациентов).

Результаты

Число больных в регионах, доля взрослых пациентов в каждом из них, а также отношение числа пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в каждом регионе, представлены в табл. 1.

Возрастная структура больных представлена на рис. 1. Средний возраст больных составил 11,9±9,1 года, медиана возраста – 9,6 (14,1) года. Самый старший пациент в отчетном году наблюдался в Москве. Его возраст – 64,0 года, возраст самого младшего – 0,1 года. Доля пациентов 18 лет и старше – 25,9% (доля в основной группе больных). Среди больных преобладали мужчины (53,0%).

На 31 декабря 2013 г. 1935 пациентов были живы, 33 больных умерли в течение отчетного года. Причиной смерти 23 из них являлось бронхолегочное поражение, по двое больных умерли вследствие поражения печени, острой почечной недостаточности и несчастного случая, по одному пациенту умерли вследствие сердечно-сосудистой недостаточности и при проведении трансплантации легких, причина смерти двоих больных неизвестна. Средний возраст смерти составил 17,1±8,8 года, медиана возраста смерти – 19,0 (12,3) года. Минимальный возраст смерти – 0,07 года, максимальный – 30,7 года.

Средний возраст установления диагноза по всем больным составил 3,4±5,6 года, медиана – 0,8 (3,9) года. В возрасте после 18 лет заболевание диагностировалось у 2,8% от общего числа больных и у 10,7% от числа взрослых. Минимальный возраст диагностирования МВ – при рождении, максимальный – в 59,0 года. Мекониевый илеус развивался у 110 больных, 90 из них потребовалось хирургическое пособие. Доля больных, которым диагноз был установлен по неонатальному скринингу, составила 36,0%.

За отчетный 2013 г. диагноз МВ впервые установлен 149 пациентам: 143 детям и 6 взрослым. Возраст установления диагноза за отчетный год составил 3,0±6,9 года, медиана – 0,2 (0,6) года. Минимальный возраст – при рождении, максимальный – 43,0 года. Мекониевый илеус развивался у 11 пациентов (7,5% от числа установленных диагнозов), 10 из них потребовалось хирургическое пособие. По неонатальному скринингу диагноз был установлен 111 больным, что составило 75,0% от всех выявленных случаев МВ за отчетный год.

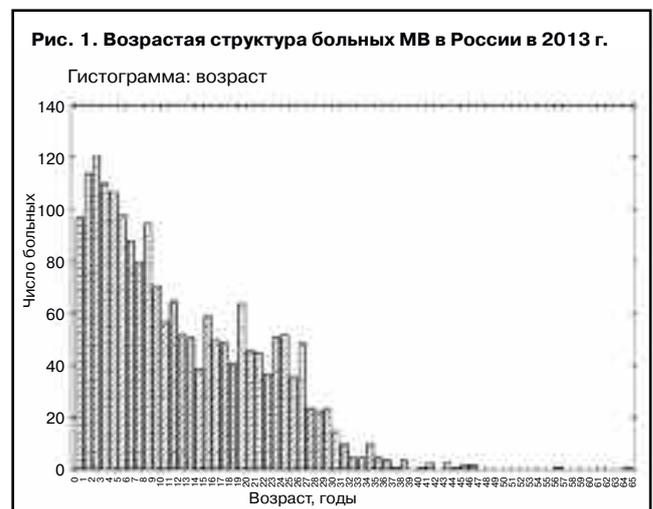


Таблица 1. Число больных в регионах, доля взрослых, отношение числа пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в каждом регионе

Регион	Население (н)	Больных МВ (н)	Взрослых		Частота на 100 тыс.
			абс.	%	
Москва	11 979 529	321	115	35,83	2,680
Омская область	1 973 985	53	12	22,64	2,685
Кемеровская область	2 742 450	43	5	11,63	1,568
Новосибирская область	2 709 461	58	10	17,24	2,141
Ярославская область	1 271 672	41	10	24,39	3,224
Краснодарский край	5 330 181	78	19	24,36	1,463
Чувашская Республика	1 243 431	48	15	31,25	3,860
Красноярский край	2 846 475	46	4	8,70	1,616
Ленинградская область	1 751 135	26	6	23,08	1,485
Нижегородская область	3 289 841	80	10	12,50	2,432
Томская область	1 064 245	18	2	11,11	1,691
Республика Башкортостан	4 060 957	71	19	26,76	1,748
Пермский край	2 634 461	69	26	37,68	2,619
Астраханская область	1 013 840	15	3	20,00	1,480
Оренбургская область	2 016 086	47	7	14,89	2,331
Приморский край	1 947 263	40	10	25,00	2,054
Московская область	7 048 084	159	42	26,42	2,256
Тульская область	1 532 436	28	9	32,14	1,827
Республика Мордовия	818 566	11	3	27,27	1,344
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1 584 063	41	8	19,51	2,588
Челябинская область	3 485 272	53	15	28,30	1,521
Мурманская область	780 401	21	4	19,05	2,691
Удмуртская Республика	1 517 692	40	17	42,50	2,636
Воронежская область	2 330 377	62	12	19,35	2,661
Смоленская область	975 188	13	3	23,08	1,333
Самарская область	3 213 289	101	23	22,77	3,143
Рязанская область	1 144 650	12	1	8,33	1,048
Алтайский край	2 398 751	36	5	13,89	1,501
Республика Татарстан	3 822 038	108	35	32,41	2,826
Другие регионы	62 887 856	229	113		
Итого	141 413 675	1968 (61,98%)	563	28,61	
Россия, расчетные данные	143 347 059	3175	821	25,88	2,215

Генетическое исследование было проведено 88,7% больным: детям – в 87,5%, взрослым – в 91,0% случаев. Общая суммарная частота идентифицированных аллелей составила 80,5%, у детей выявлено 77,6% аллелей, у взрослых – 87,5%.

Среди российских пациентов выявлено 112 различных мутаций гена МВ. Аллельная частота представлена в порядке убывания: F508del – 52,21%, CFTRdele 2,3 – 5,94%, E92K – 2,58%, 3849+10kbC>T – 2,18%, 2184insA – 1,69%, 2143delT – 1,67%, N1303K – 1,46%, W1282X – 1,43%, G542X – 1,09%, L138ins – 1,00%, 394delTT – 0,89%, R334W – 0,86%, 1677delTA – 0,77%, S1196X – 0,40%, 3272-16T>A – 0,34%, 2789+5G>A – 0,34%, 3821delT – 0,32%, W1282R – 0,26%, 3944delGT – 0,20%, 712-1G>T – 0,17%, R553X – 0,17%, S466X – 0,17%, 3849G>A – 0,17%, 621+1G>T – 0,17%, R347P – 0,14%, 4015delA – 0,14%, S466X-R1070Q – 0,14%, W1310X – 0,12%, G85E – 0,12%, 1898+1G>A – 0,12%, CFTRdup6b-10 – 0,12%, R117H – 0,09%, L1335P – 0,09%, R785X – 0,09%, R1162X – 0,09%, S1159F – 0,09%, S945L – 0,09%, 4428insGA – 0,09%, 1367del5 – 0,09%, S1159P – 0,09%. Дважды встречались следующие мутации (частота 0,06%): R1066C, 624delT, 3659delC, Q493R, Y84X, 2184delA, 4022insT, 604insA, 1898+1G>C, 1898+2T>C. Однократно зафиксированы следующие мутации (частота 0,03%): I1226R, I148T, A141D, R1158X, 2118del4, 1716+1G>A, 324delC, R709X, G551D, W19G, P988R, W401X, CFTRdele1-11, L863X, R75X, 4382delA, 3272-11A>G, 2790-2A>G, S549N, CFTRdele2-8, G480D, 1898+3A>G, 5T, 1717-1G>A, 2114delT, 3272-26A>G, 4025delG, L812X, 3457delA, c.3532-3535dup, 4005+1G>T,

c.1243-1247delT, CFTRdele19-22, 2183AA>G, D572N, 175delC, Y569H, G480S, K329X, G461E, D579Y, CFTRdele 8, Q359K-T360K, E403D, F1078I, 4095+1G>T, Y569D, 3321delG, 1725delT, K1468R, 1366delG, 1248+1G>A, K598ins, Q98R, 2043delG, T604I, Q1476X, 1680-1G>C, 1027delG, 4005+1G>A, D1152H, 1525-1G>A.

Две мутации были определены у 68,3% от числа больных, которым проводилось генетическое исследование, одна – у 24,5%, ни одной мутации не удалось выявить у 7,2% больных. Две мутации выявлены у 62,8% детей и 81,6% взрослых, одна – у 29,7% и 11,8%, ни одной мутации – у 7,5% и 6,6% детей и взрослых соответственно.

Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых представлены в табл. 2. У детей из 10 мутаций имелись 2 «мягкие» (E92K и L138ins) с суммарной аллельной частотой 3,1%, у взрослых – 4 «мягкие» мутации (3849+10kbC>T, E92K, R334W, L138ins) с суммарной частотой 11,46%. Суммарная аллельная частота первых 10 мутаций у детей составила 71,07%, среди взрослых – 72,34%.

По стране доля гомозигот по F508del составила 29,2%, гетерозигот – 46,0%, генотипов без F508del – 24,8%. Частота гомозигот, гетерозигот по F508del и генотипов без F508del среди детей и взрослых представлена в табл. 3, а в зависимости от 4-летних возрастных «шагов» – на рис. 2.

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено проградное снижение с возрастом инфицирования *S. aureus* и симметричное возрастание частоты высева грамотрицательной флоры (рис. 3).

Таблица 2. Первые 10 по аллельной частоте мутаций среди детей и взрослых (в порядке убывания)

Дети		Взрослые	
Мутация	%	Мутация	%
F508del	53,75	F508del	48,54
CFTRdele2,3	6,15	CFTRdele2,3	5,44
E92K	2,12	3849+10kbC>T	5,44
W1282X	1,63	E92K	3,69
2184insA	1,63	2143delT	2,23
2143delT	1,43	2184insA	1,85
N1303K	1,30	N1303K	1,85
G542X	1,14	R334W	1,26
L138ins	0,98	L138ins	1,07
1677delTA	0,94	W1282X	0,97

Таблица 3. Частота гомозигот и гетерозигот по F508del, а также генотипов без F508del среди детей и взрослых

Генотипы	Дети	Взрослые	p
F508del/F508del, %	31,2	24,5	0,047
F508del/не F508del, %	45,1	48,2	0,238
не F508del/не F508del, %	23,7	27,3	0,106

Таблица 4. Распределение микрофлоры респираторного тракта в зависимости от возраста

Флора	Дети	Взрослые	p
<i>S. aureus</i> , %	53,9	49,6	0,099
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	25,2	51,9	<0,001
<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	16,3	8,9	<0,001
<i>B. cepacia complex</i> , %	4,8	17,5	<0,001
<i>S. maltophilia</i> , %	3,7	3,8	0,867
НПГОФ, %	11,0	13,0	0,626
Нетуберкулезный микобактериоз, %	0,5	1,9	0,055

Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* – в возрастной группе 4–8 лет, где она составила 61,9%, *P. aeruginosa* – в 24–28 лет с частотой 54,8%, максимальное инфицирование *B. cepacia* – в 20–24 года, 24,2%, *S. maltophilia* – в 28–32 года, 10,5%, а непсевдомонадная грамтрицательная флора (НПГОФ) достигает своего пика в 16–20 лет, ее частота составила 19,7%.

Частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 53,8%, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 31,8%, *B. cepacia complex* – 7,9%, *S. maltophilia* – 3,9%. В 11,4% случаев дыхательные пути больных были хронически инфицированы другой грамтрицательной флорой. Доля интермиттирующего инфицирования дыхательных путей *P. aeruginosa* в общей группе больных составила 14,8%, а пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, – 0,8%.

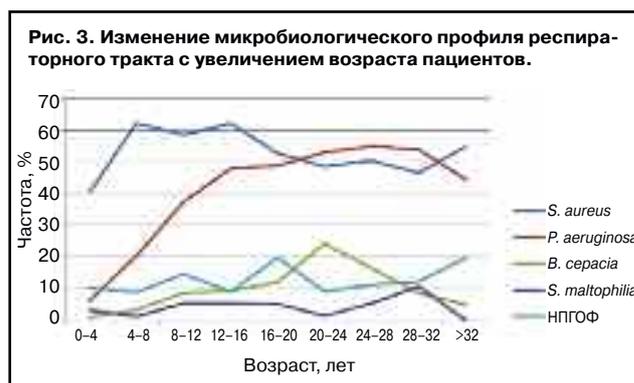
В табл. 4 отражена асимметрия распределения различной флоры между детьми и взрослыми.

Средние показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ по группе составили 75,2±26,9 и 84,5±24,5%долж. соответственно. На рис. 4 продемонстрировано изменение структуры ОФВ₁ в зависимости от возраста больных. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ у детей составили 83,2±23,9 и 89,6±22,8%долж. соответственно, что достоверно выше (*p*<0,001), чем среди взрослых, у которых аналогичные показатели составили 62,2±26,5 и 77,2±24,5%долж. соответственно.

Показатели нутритивного статуса среди детей составили: медиана (IQR) перцентилы массы тела – 32,4 (53,6), роста – 30,9 (54,7), ИМТ – 31,5 (55,8). Показатели нутритивного статуса среди взрослых составили: медиана (IQR) массы тела – 54,0 (13,0) кг, роста – 170,0 (13,0) см, ИМТ – 18,8 (3,7) кг/м².

На рис. 5 отражена частота развития сахарного диабета с ежедневным применением инсулина, пневмоторакса (с дренированием грудной клетки), кровохарканья, остеопороза и применения кислородотерапии в зависимости от возраста больных.

На рис. 6 представлено изменение структуры поражения печени в зависимости от возраста больных. Среди пациентов старше 32 лет цирроз печени не встречался.



Сравнительный анализ частоты осложнений между детьми и взрослыми представлен в табл. 5, а объема медикаментозной и немедикаментозной терапии – в табл. 6.

Обсуждение

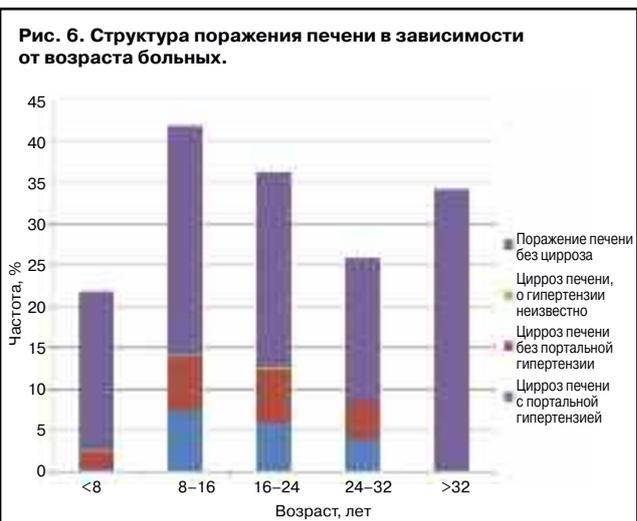
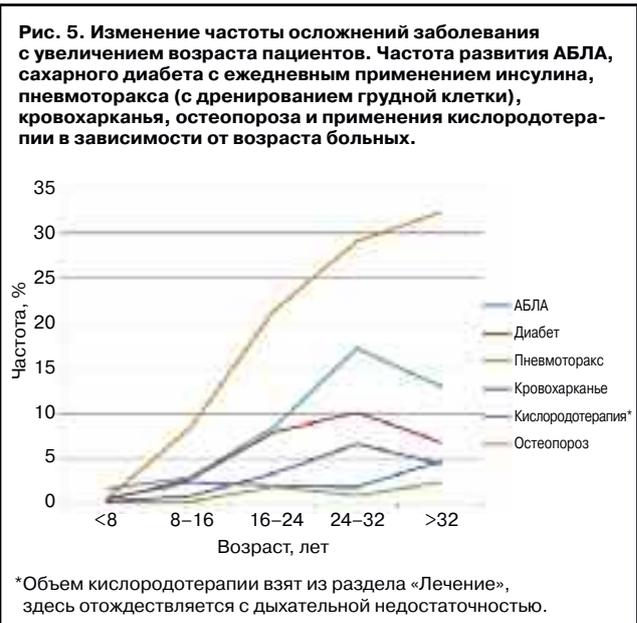
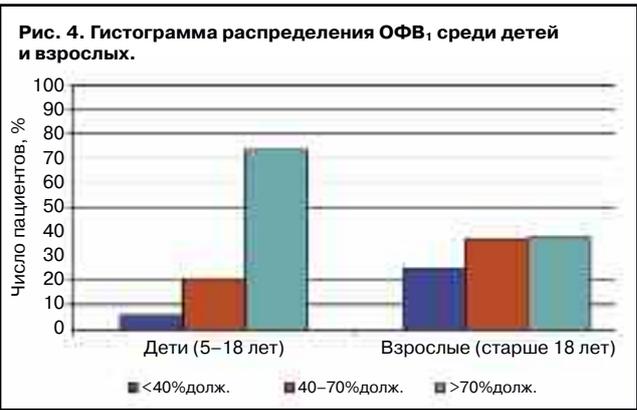
Впервые в нашей стране представлена однотипная информация о приблизительно 2 тыс. больных МВ (регистры 2011 и 2012 гг. содержали информацию о почти в 2 раза меньшем числе пациентов: 1026 и 1309 пациентов соответственно). Впервые в регистре отражены данные о числе больных, превышающем более 1/2 расчетного числа пациентов в России. Таким образом, на настоящий момент регистр 2013 г. – наиболее масштабный среди опубликованных российских регистров больных МВ, что касается не только числа больных, но и большей качественной насыщенности показателей (по сравнению с предыдущими регистрами отражены некоторые новые данные).

Другой особенностью настоящего ежегодного отчета по сравнению с прошлыми годами является относительно большая доля взрослых пациентов (28,61%). Это, во-первых, закономерно обусловлено постепенным увеличением числа больных старше 18 лет, во-вторых, особенностями организации работы регистра: среди 229 пациентов, которые не влились в структуру полностью заполненных регионов, 113 – взрослые больные, большинство из них наблюдаются в НИИ пульмонологии (Москва).

Неоднородная распространенность МВ в разных регионах сохраняется и по данным настоящего регистра. Вероятные причины данного обстоятельства обсуждались нами ранее: генетическая неоднородность населения и, соответственно, неравномерная концентрация мутаций МВ в разных этнических группах, а также наличие центров МВ в регионе, накопленный в них опыт диагностики и терапии, адекватное лекарственное обеспечение на уровне субъекта РФ [12]. Работа центра МВ, как и возможность доступного медикаментозного лечения, может определять разную выявляемость заболевания и выживаемость на уровне конкретного региона.

Одним из индикаторов выживаемости можно рассматривать долю взрослых среди общего числа пациентов. Это, разумеется, обусловлено профессиональной работой детских центров МВ, а также преобладанием со стороны терапевтической службы. Необходимо отметить, что в тех регионах, где наряду с детскими центрами существуют и взрослые центры МВ и, соответственно, продолжает осуществляться последовательное ведение больных старше 18 лет, доля взрослых пациентов относительно высока. Это обусловлено увеличением продолжительности жизни больных, перешедших из педиатрической сети, а также увеличением численности больных за счет выявления МВ у взрослых. Именно взрослый центр МВ на уровне региона осуществляет и должен осуществлять диагностику среди групп риска, по аналогии с такими же задачами детского центра.

Диагностика МВ во взрослом возрасте зачастую отождествляется с наличием «мягких» мутаций. Такие мутации, принадлежащие к IV и V классам, предполагают наличие остаточной функции хлорного канала и приводят к меньшим нарушениям, чем «тяжелые» (I–III классы), что формирует некоторые особенности «мягких» генотипов: отсутствие или позднее развитие панкреатической недостаточности, крайне редкое развитие осложнений со стороны органов пищеварения и, в большинстве случаев, более поздний дебют респираторной симптоматики [13]. Эти факты определяют позднюю, а нередко – очень позднюю диагностику у больных с «мягким» генотипом. Обсуждаемая нами ранее закономерность относительно высокой частоты «мягких» мутаций среди российских пациентов подтверждается и в регистре 2013 г.: общая аллельная частота таких мутаций составила 8,25% [12].



Регистр продемонстрировал очевидную асимметрию во встречаемости мутаций МВ среди взрослых и детей. Важной особенностью стала более высокая частота «мягких» мутаций среди пациентов старше 18 лет. Так, среди первых по частоте 10 мутаций доля «мягких» у взрослых больных почти в 4 раза превышает таковую у детей. Этому факту есть очевидное объяснение: лучшая выживаемость и запоздалая выявляемость «мягких» генотипов за счет более позднего поражения органов-мишеней. Этой же закономерности отвечает изменение структуры генотипов, включающих мутацию F508del: максимальная доля «тяжелого» генотипа F508del/F508del в первые годы жизни сменяется

Таблица 5. Частота различных осложнений МВ в зависимости от возраста больных

Осложнение	Все	Дети	Взрослые	p
АБЛА, %	1,5	1,2	2,1	0,093
Сахарный диабет с ежедневным приемом инсулина, %	3,7	1,8	8,3	<0,001
Пневмоторакс, потребовавший дренирования грудной клетки, %	0,6	0,2	1,7	<0,001
Цирроз печени с портальной гипертензией/гиперспленизмом, %	3,6	3,3	4,4	0,257
Цирроз печени без портальной гипертензии/гиперспленизма, %	4,3	4,2	4,6	0,704
Цирроз печени, данных о портальной гипертензии нет, %	0,2	0,2	0,2	0,830
Поражение печени без цирроза, %	22,4	22,5	22,0	0,826
Легочное кровотечение, %	1,8	0,4	5,2	<0,001
Остеопороз (низкая костная масса), %	11,8	4,2	26,8	<0,001
Полипоз верхних дыхательных путей, %	17,3	16,0	23,1	0,005
Электролитные расстройства, %	4,8	6,6	0,4	<0,001
Наличие онкологического заболевания, %	0,3	0,2	0,6	0,116
Электролитные расстройства, %	4,5	5,3	0,3	<0,001
Амилоидоз, %	0,2	0	0,6	0,038

Таблица 6. Объем медикаментозной и немедикаментозной терапии МВ в зависимости от возраста больных

Терапия	Все	Дети	Взрослые	p
Гипертонический раствор натрия хлорида, %	37,1	41,6	25,7	<0,001
Антибиотики ингаляционные, %	40,7	35,5	46,5	0,001
Антибиотики внутривенные, %	66,0	62,1	76,2	<0,001
Антибиотики пероральные, %	76,8	71,6	90,2	<0,001
Бронходилататоры, %	65,9	60,9	78,8	<0,001
Глюкокортикостероиды ингаляционные, %	23,5	14,6	46,2	<0,001
Глюкокортикостероиды системные, %	6,3	5,9	7,3	0,239
Дорназа альфа, %	93,3	94,9	89,2	<0,001
Азитромицин, %	35,1	32,3	42,3	<0,001
Урсодезоксихолевая кислота, %	92,5	95,4	84,9	<0,001
Панкреатические ферменты, %	93,0	97,2	84,5	<0,001
Жирорастворимые витамины, %	89,2	92,7	80,2	<0,001
Кинезитерапия, %	76,3	83,1	58,7	<0,001
Кислородотерапия, %	5,4	2,1	13,9	<0,001

снижением частоты среди пациентов старшей возрастной группы.

Генетическое исследование не проводилось каждому 10-му больному в регистре, несмотря на очевидную необходимость в верификации генетического диагноза в наступающую эпоху патогенетической терапии МВ. Это частично объяснимо тем, что значительную долю в регистре составляют дети первого года жизни, которым еще не успели сделать генетическое исследование. Учитывая, что в большинстве регионов ДНК-диагностика является платной, доступность ее может быть снижена по социальным причинам. Выявляемость мутаций среди взрослых выше, чем у детей, почти на 10%, что можно объяснить широким применением в последние годы в двух основных центрах МВ взрослых в Москве и Санкт-Петербурге секвенирующих методик, значительно улучшающих определение мутаций.

В микробиологическом профиле респираторного тракта отмечено увеличение с возрастом инфицирования грамотрицательной флорой. Обращает на себя внимание значительный рост доли *V. serasia* среди взрослых больных с эпидемическим пиком среди пациентов в возрасте 20–24 лет. Настоящее обстоятельство не может не беспокоить из-за чрезвычайно негативного влияния инфицирования *V. serasia* на выживаемость больных. Кроме высокой доли *V. serasia*, в общем, взрослый возраст – тот период жизни больного МВ, который в значительной степени ассоциирован с грамотрицательной инфекцией дыхательных путей. Кроме «классического» грамотрицательного микроорганизма *P. aeruginosa* все большую роль играет НПГОФ, среди которой доминирует *Achromobacter sp.* Необходимо отметить следующие обстоятельства: стреми-

тельный рост инфицирования *P. aeruginosa* и другой грамотрицательной флорой с 4 до 16 лет, приводящий к 50% инфицированию грамотрицательной флорой к рубежу в 18 лет, а также доминирование микст-инфицирования во взрослом возрасте – наряду с высокой долей грамотрицательной инфекции сохраняется высокий процент инфицирования *S. aureus*.

Результаты оценки респираторной функции продемонстрировали существенную долю обструктивных изменений и нарастание этих изменений с взрослением больных, доказательством чего являются достоверно меньшие показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ среди взрослых по сравнению с детьми.

Возрастные закономерности существуют и для большинства осложнений МВ: незначительная доля большинства осложнений среди детей и повышение частоты в несколько раз среди взрослых. Ряд из них тесно связан с генетикой МВ, как, например, сахарный диабет, увеличивающаяся с возрастом частота которого представляет большую клиническую проблему, а само его развитие определяется «тяжелым» генотипом. Практически только у «тяжелых» генотипов встречается и цирроз печени. Несмотря на отсутствие достоверных различий в частоте цирроза печени среди детей и взрослых, интересным фактом является отсутствие этого осложнения среди пациентов старше 32 лет. Вероятные причины этого обстоятельства, во-первых, в том, что в старшей возрастной группе доминируют «мягкие» генотипы, протективные в отношении цирроза печени, во-вторых, больные с МВ, осложненным циррозом печени, возможно, имеют более низкую выживаемость. Специфическим осложнением

детского возраста являются электролитные расстройства (псевдосиндром Барттера), которые у взрослых встречаются крайне редко. Большинство же осложнений МВ является следствием хронического прогрессирующего течения заболевания и развивается вследствие как деструктивных процессов в легочной ткани (пневмоторакс и легочное кровотечение), так и длительно текущего системного воспаления (остеопороз, амилоидоз).

Более тяжелое снижение респираторной функции, высокая доля граммотрицательной инфекции респираторного тракта и большая частота осложнений среди пациентов старше 18 лет определили значительные отличия между детьми и взрослыми в объеме проводимой терапии. Большинство препаратов, связанных с терапией хронического бронхолегочного процесса, достоверно чаще назначаются у взрослых, что необходимо для стабилизации непрерывно прогрессирующего гнойного воспаления в респираторном тракте у больных старше 18 лет. С другой стороны, меньшая частота применения панкреатических ферментов среди взрослых, безусловно, связана с более высокой распространенностью среди больных 18 лет преимущественно легочной формы заболевания, вследствие большего числа «мягких» генотипов. Этим же можно и объяснить и меньшее назначение урсодезоксихолевой кислоты. Снижение частоты применения кинезитерапии взрослыми по сравнению с детьми, вероятно, связано с отсутствием достаточного времени на этот вид лечения с учетом взрослого образа жизни, отсутствием контроля родителей и возможностью самостоятельно принимать решения относительно терапии. Возможно, большая самостоятельность определяет и чуть меньший объем терапии дорназой альфа среди взрослых.

Заключение

В России ежегодно публикуется регистр больных МВ. Регистр позволяет оценить основные демографические, генетические, функциональные, микробиологические и клинические характеристики больных МВ, сравнить их между регионами и с международными показателями.

Настоящий регистр является самым масштабным, объединяющим данные 1968 больных МВ.

На основании данных регистра можно убедительно сказать, что МВ во взрослом возрасте отличается от такового у детей большей встречаемостью «мягких» мутаций, значительным снижением респираторной функции,

большой частотой легочных и внелегочных осложнений, а также необходимостью в большем объеме проводимой терапии.

Литература/References

1. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013; 12 (1): 4–9. / Boitsov S.A., Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P. i dr. Registry v kardiologii. Osnovnye pravila provedeniia i real'nye vozmozhnosti. Kardiiovask. terapiia i profilaktika. 2013; 12 (1): 4–9. [in Russian]
2. Чесноков С.В. Медицинские регистры: опыт и проблемы разработки и внедрения. В кн: Информационные технологии в медицине. М., 2002; с. 58–60. / Chesnokov S.V. Meditsinskie registry: opyt i problemy razrabotki i vnedreniia. V kn: Informatisionnye tekhnologii v meditsine. М., 2002; s. 58–60. [in Russian]
3. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области. Терапевт. архив. 2012; 3: 54–8. / Krasovskii S.A., Amelina E.L., Cherniak A.V. i dr. Mukovistsidoz vzroslykh: uvelichenie vyzhivaemosti bol'nykh v Moskve i Moskovskoi oblasti. Terapevt. arkhiv. 2012; 3: 54–8. [in Russian]
4. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2013 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA. www.cff.org
5. Cystic Fibrosis Registry of Ireland Annual Report 2012. Woodview House, University College Dublin Belfield, Dublin 4, Ireland. www.cfri.ie
6. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2012. www.cysticfibrosis.ca
7. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al. 2014. ECFSPR Annual Report 2010. www.ecfs.eu
8. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. Пульмонология. 2013; 2: 27–32. / Krasovskii S.A., Amelina E.L., Cherniak A.V. i dr. Rol' registra moskovskogo regiona v vedenii bol'nykh mukovistsidozom. Pul'monologiya. 2013; 2: 27–32. [in Russian]
9. <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>
10. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
11. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. W.B.Saunders Co., 1971.
12. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2014; 4 (93): 44–55. / Krasovskii S.A., Cherniak A.V., Kashirskaia N.Iu. i dr. Mukovistsidoz v Rossii: sozdanie natsional'nogo registra. Pediatriia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2014; 4 (93): 44–55. [in Russian]
13. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций. Пульмонология. 2012; 6: 5–11. / Krasovskii S.A., Petrova N.V., Stepanova A.A. i dr. Klinicheskoe techenie zabolevaniia u vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom – nositeli «miagkikh» mutatsii. Pul'monologiya. 2012; 6: 5–11. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Красовский Станислав Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – канд. мед. наук, зав. лаб. муковисцидоза ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: eamelina@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. генетической эпидемиологии ФГБНУ МГНЦ. E-mail: kashirskayanj@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: achi2000@mail.ru